161

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908 — THÈSE — N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Samedi 28 Mars 1908, à 1 heure

PAR

Fernand CAILLIAU
Interne en médecine à l'Hôpital de Levallois

LE SORT
Des Levures dans l'Organisme

ET

LEUR EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. HUTINEL, *professeur*

Juges { MM. BAR, *professeur*
BRINDEAU, *agrégé*
NOBÉCOURT, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne, 1
—
1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	QUENU
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Gilbert BALLET
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	JOFFROY
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU BERGER RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	De Lapersonne
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RICHEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (Fer.)	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (André)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef des travaux anat.
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (André)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (Marcel)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A Monsieur le Professeur LANCEREAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur HUTINEL

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur à la Faculté de Médecine

Chevalier de Légion d'honneur.

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont été publiés sur les levures depuis Pasteur ; des résultats merveilleux ont été obtenus par leur emploi en thérapeutique.

Il nous a paru intéressant de grouper ces notions éparses en les précisant aux points de vue anatomique, physiologique et expérimental, et de donner quelques indications sur la façon de les employer.

Il est de notre devoir d'exprimer toute notre reconnaissance à notre vénéré Maître, M. le Professeur Lancereaux, qui nous a guidé et si bienveillamment encouragé pendant nos quatre années d'internat. Nous remercions également M. Roux, directeur de l'Institut Pasteur, qui nous a éclairé et conseillé pour ce travail préparé dans son laboratoire. Nous prions M. le Professeur Hutinel, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, d'agréer nos sentiments de gratitude.

Le sort des Levures dans l'organisme

ET

leur emploi en thérapeutique

CHAPITRE PREMIER

Historique de la question thérapeutique

Follin dans son *Traité de Chirurgie*, M. Fingeat dans son *Traitement rationnel de la furonculose* (Paris, 1885) citent une lettre de M. Mosse parue dans la *Lancet* (1852) et où ce praticien déclare qu'il a traité, pendant plusieurs années avec succès, les furoncles par la levure de bière. Cette communication des médecins anglais reste ignorée jusqu'en juillet 1894. A cette date dans le *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques* paraît une lettre de M. A. Debouzy, de Wignehies (Nord). L'auteur déclare que la levure de bière est employée depuis longtemps par les habitants de son pays contre la furonculose.

C'est un remède populaire. Il expérimente sur lui et est étonné de la rapidité et de la constance de son action ; les seuls inconvénients qu'il signale sont de provoquer de la fermentation stomacale et des éructations d'acide carbonique ; plus rarement de la diarrhée.

En 1895, une communication est faite par M. Gobert à la Société anatomique de Lille, sur quatre observations de furonculose traitées et guéries par la levure de bière.

En 1896, M. de Backer dans un travail sur les ferments thérapeutiques relate trois observations de furonculose dans lesquelles il a employé avec un succès complet 20 grammes de levure pure mélangée à son poids de miel blanc, délayée dans un verre de bière à chaque principal repas.

En 1899, M. Brocq cite dans la *Presse médicale* une auto-observation et quatre observations attestant d'une façon indéniable l'efficacité du traitement des anthrax par la levure de bière.

Depuis on a répété les essais de Brocq (Bolognési) et on a appliqué la levure au traitement des acnés, eczémas, herpès.

En 1899, Hallion recherche l'action neutralisante de la levure sur la toxine diphtérique et il tente de l'expliquer en 1900. Nobécourt fait dans un travail très précis l'étude du sort des levures dans l'organisme, puis il étudie l'action des levures sur la virulence du bacille de Lœffler et sur la toxine diphtérique.

Enfin MM. Adrian et Couturieux étudient la préparation des levures sèches, leurs effets, et ils recommandent leur emploi.

CHAPITRE II

Anatomie et Physiologie de la Levure

A. — *Anatomie de la levure*

Autrefois on désignait sous le nom de fermentation tous les phénomènes dans lesquels une masse pâteuse (solide ou liquide) se boursoufflait avec forte production de gaz : telles la fermentation du jus de raisin dans les cuves de vendange, la fermentation de la pâte du pain additionnée de levain.

Aujourd'hui nous savons que les corps fermentent sous l'influence soit d'un être vivant et organisé, soit d'un principe azoté, soluble et non organisé.

Dans le premier cas, il s'agit d'un phénomène vital, c'est la véritable fermentation. Dans le deuxième cas un principe azoté d'origine animale ou végétale (diastase), suffit par sa présence à la transformation ; telles les albuminoïdes transformées en peptones par la pepsine de l'estomac.

Des substances complexes peuvent donc se transformer en éléments plus simples avec dégagement de chaleur ; les êtres qui ont la faculté de provoquer le dédoublement

de ces substances en leur empruntant l'élément dont ils ont besoin, et en profitant de la chaleur dégagée, sont des *ferments*.

Ces ferments étaient connus des Egyptiens et des Grecs qui se livraient à la culture de la vigne et à la fermentation du jus de raisin ; les Germains, les Gaulois fabriquaient la bière ; ce sont les deux fermentations alcooliques types connus depuis longtemps et qui ont lieu sous l'influence de la levure.

En 1680 Leuwenhœck constata au microscope la forme globulaire, ovoïde ou sphérique de cette levure.

Vers 1837 Cagnard de Latour et Schwann découvrirent en même temps et d'une façon indépendante, la nature vivante de la levure de bière.

Puis tandis que Dumas considérait la fermentation comme un acte vital, Berzélius contestait l'organisation de la levure, Liebig expliquait la fermentation par le mouvement que la levure en décomposition imprimait aux « corps inaltérés » (sucres.) Pasteur a fait justice de ces erreurs et prouvé que la levure ne provoque la fermentation qu'en cherchant à satisfaire ses besoins nutritifs et qu'elle augmente de poids après la fermentation.

Après lui et couronnant l'édifice de la fermentation alcoolique, Büchner donne sa théorie de la zymase : il a extrait de la levure cette substance alcaline qui produit le dédoublement du sucre en alcool et acide carbonique. Il y a donc pour lui deux faits dans la fermentation : un acte vital, c'est la préparation de la zymase, dans la cellule vivante ; un acte extra-protoplasmique (chimique) par lequel la zymase entre en action.

Etudions donc la cellule vivante qui produit cette zymase.

Les levures ou ferments alcooliques appartiennent presque tous au groupe des blastomycètes. Ce sont des corpuscules ovales, ronds ou elliptiques, parfois allongés, mesurant de 8, 9 à 10 μ de diamètre. Leur membrane cellulosique est résistante, mince, élastique si elle est jeune ; dure et double chez les éléments plus anciens. Le protoplasma est homogène, incolore ; il présente des vacuoles et un petit granulum très réfringent doué de mouvements browniens pendant la fermentation. Chez les vieux éléments on trouve des granulations métachromatiques, des matières grasses et des gouttelettes huileuses.

La cellule de levure a un noyau, comprenant une membrane fine, un caryoplasme plus ou moins homogène et un nucléole nucléinien ; il ne se divise jamais par karyokinèse.

Placé dans un liquide fermentescible le globule de levure se renfle en un ou deux points de sa surface ; ce renflement vésiculeux grossit peu à peu, épaissit son enveloppe et atteint la grosseur de la cellule mère. Il devient jeune cellule et ces jeunes cellules se détachent de la cellule mère ou lui restent quelque temps adhérentes ; puis chaque nouvelle cellule prolifère à son tour pour une seconde génération. C'est le *bourgeonnement* de la levure. Pendant ce bourgeonnement la membrane du noyau a persisté chez la cellule mère, mais le nucléole s'est allongé puis divisé en deux, une moitié pénétrant dans le bourgeon peut compléter la nouvelle cellule. Si les globules restent unis en

amas ramifiés, on a la *levure haute ;* s'ils sont isolés ou deux par deux, on a la *levure basse*.

Où se trouve la levure? Pasteur l'a trouvée à la surface du raisin, lorsque la maturité était proche : c'est le vent ou les insectes qui l'apportent. L'hiver, la levure peut rester enfouie dans le sol sous les arbres à fruit juteux et sucrés ; elle est entraînée au sol par la pluie et elle peut y résister pendant des années. Mais par leurs spores les levures peuvent être transportées dans un rayon beaucoup plus large.

Quelle est *la forme* de la levure ? Les levures affectent les formes les plus diverses ; sur les fruits acides, ce sont des articles allongés, rameux, piriformes ; en culture anaérobie ce sont des globules ronds ou ovales ; soumise à l'inanition, la levure rassemble au centre son protoplasma qui devient granuleux et jaune brun.

La levure jouit d'une *vitalité* très intense. Pasteur a pu conserver vivante de la levure de bière mélangée à du plâtre pendant dix mois et demi. La lumière solaire lui paraît nuisible. La levure résiste surtout bien à l'état desséché, et mieux encore à l'état de spore. Une dessiccation graduelle jusqu'à 45 degrés, l'absence d'air, l'addition de charbon de bois, la conservation à froid, une teneur en eau de 15 à 20 0/0 sont des conditions favorables pour la longévité des levures.

Riche en principes azotés, la levure présente les réactions de ces matières (xanto-protéique, réaction de Raspail), contenant du glycogène, elles se colorent en rouge brun par l'iode ; l'acide osmique colore les globules gras en jaune allant jusqu'au brun-noirâtre. l'hématoxyline fait

ressortir le noyau. Les couleurs d'aniline colorent mal la cellule vivante, mais très nettement la levure morte. Les spores sont difficilement colorés par le Ziehl.

Quelle est la *composition chimique* du globule de levure ? C'est un produit qui est en voie d'évolution chimique constante. Mais il est surtout constitué par une enveloppe cellulosique et un protoplasma de nature albuminoïde ; elle renferme des matières azotées, des matières grasses, de la cholestérine, leucine, tyrosine, des acides volatils.

Les *espèces* de levure sont très diverses, et cette diversité est bien mise en évidence par les méthodes de purification.

On constate en effet combien elles sont variables, aussi bien par la méthode physiologique, basée sur l'inégale multiplication des diverses espèces sur un même milieu que par la méthode de dilution (qui dans un volume déterminé de liquide, s'attache à n'avoir plus qu'une seule cellule de levure).

La méthode de Koch donne sur milieux solides, gélose, gélose gélatinée, ou gélatine glycérinée, en tube d'Esmarch, ou plaques gélatinées, ou boîtes de Petri, des colonies différentes que l'on peut repiquer.

Ces colonies présentent des différences d'ordre morphologique, chimique et physiologique.

α) *Différences morphologiques.* — Il y en a de rondes, d'elliptiques, d'ovales, d'autres piriformes, en boudin, d'autres filamenteuses ; les levures de bière sont ovales ou rondes, celles du vin rondes et elliptiques ; l'âge, la température, l'acidité modifient ces formes de levures et donnent une richesse saccharine trop forte ; la présence ou

l'absence d'O ont la même influence. Les dimensions ne sont pas moins variables ; dans les moments de souffrance la largeur diminue (1 à 4 μ), la longueur (5 à 9 μ). La reproduction modifie encore cette morphologie ; elle se fait soit par bourgeonnement, soit par scissiparité, par conjugaison, par spores.

D'autres fois la levure sécrète un réseau gélatineux qui enserre les globules et forme un DÉPOT dans le ballon de culture.

Ou bien, lorsqu'elle a donné lieu à une fermentation alcoolique, une partie des globules se mettent à bourgeonner au contact de l'air et viennent former soit *un voile* mycodermique à la surface du liquide, soit une couronne, un anneau sur la ligne de contact de cette surface avec les parois du ballon.

Dépôt et voile sont deux états de la cellule levure, tantôt *anaérobie* (*dépôt* pendant la fermentation), tantôt *aérobie* (*voile* après la fermentation), la cellule montant à la surface pour vivre au contact de l'air comme une moisissure.

Les *spores* modifient aussi cette morphologie. Décrits par Seynes et Reess en 1869, ils sont les organes de résistance du globule de levure vis-à-vis des agents extérieurs ; ils apparaissent quand la levure se trouve dans des conditions de vie difficile.

Mises dans un milieu sucré les spores rompent leur enveloppe, deviennent libres et bourgeonnent comme des cellules ordinaires.

La culture sur milieux gélatinés se fait en strie, en piqûre ; mais le mode et la forme de croissance sur géla-

tine varie avec la provenance de la culture (levure de dépôt, de voile, culture jeune ou vieille).

β) *Différences physiologiques et chimiques.* — Les diverses levures n'utilisent pas les divers sucres de la même façon. Certaines levures attaquent plus facilement le levulose que le glucose, d'autres s'attaquent mieux à d'autres sucres. Les levures se développent aussi plus ou moins vite dans certains milieux suivant leur acidité ou leur alcalinité.

Pour les levures de bière il y a des différences dans le degré d'atténuation, le goût, l'arome, le temps qu'elles mettent à faire disparaître une quantité donnée de sucre, leur résistance aux ferments étrangers, la conservation du liquide qu'elles ont fait fermenter. Les levures de vin et de cidre présentent les mêmes caractères. Certaines levures donnent mauvais goût aux liquides fermentés ; d'autres le rendent gras, d'autre décolorent les moûts.

Toutes les températures ne sont pas favorables à la levure ; les levures de bière travaillent le mieux vers 4 à 8 degrés ; les levures de vin de 20 à 35 degrés.

Au point de vue réducteur, les unes donnent de l'aldéhyde, d'autres de l'acide sulfureux, d'autres de l'hydrogène sulfuré, des nitrates.

Enfin il existe des *races* de levures, races qui possèdent des propriétés spéciales qu'elles transmettent à leurs descendants.

Parmi ces races, nous avons surtout étudié trois variétés : les levures de brasserie, les levures de vin et les levures de cidre.

Les levures de brasserie sont rondes et grosses, hautes

ou basses ; les levures hautes formant facilement des spores et faisant fermenter partiellement le mélitriose, tandis que les levures basses le font fermenter totalement, et qu'elles forment facilement un voile.

Par suite des fermentations de ces levures la densité du moût de bière est de beaucoup diminuée.

Les levures de bière sont très sensibles aux acides organiques, notamment l'acide lactique.

Les levures de vin ont les formes les plus variées : elles sont rondes, elliptiques, en bouteilles ; elles résistent à la chaleur, à l'acidité ; leur fermentation est rapide, régulière et très intense. Elles donnent beaucoup d'alcool, beaucoup d'acides volatils, donnent un bouquet au liquide fermenté qu'elles clarifient.

Les levures de cidre ont à peu près les mêmes caractètères que les levures de vin ; peut-être même le bouquet qu'elles apportent se fait-il mieux sentir encore.

Mentionnons les levures de distillerie, levure de lactose, les levures sauvages, les levures rouges, dont nous n'avons pas étudié spécialement les effets et en particulier les *torulas* qui ne donnent pas de spores, ni de sucrase, et n'attaquent pas le saccharose.

B. — *Physiologie de la levure*

La levure peut vivre de la vie *aérobie*, au contact de l'air ; dans ce cas il y a multiplication abondante, elle transforme beaucoup plus de sucre. Elle peut vivre aussi de la vie

anaérobie, il y a alors multiplication pénible, peu de sucre transformé.

Les deux genres de vie peuvent être ou simultanés ou successifs. A l'abri de l'O dans le vide, la cellule est incapable de se multiplier, de produire de la zymase et de fermenter.

Une partie du sucre transformé sert à la multiplication de la levure et à son entretien. La levure végétale, en vie aérobie, prend l'O à l'air ; la levure ferment le prend au moût et au sucre.

Mais la levure peut s'adapter à la vie sans air et sécréter alors, en abondance, la zymase alcoolique. Toutes les levures ne peuvent passer de la vie aérobie à la vie anaérobie.

A la vie sans air et par conséquent à la sécrétion de la zymase alcoolique est intimement lié le *pouvoir ferment* de la levure.

On appelle *pouvoir ferment* d'une levure la quantité de sucre détruite par 1 gramme de cette levure dans des conditions déterminées. Le pouvoir ferment varie avec la levure, toutes ne se prêtant pas bien à la vie anaérobie, et toutes ne sécrétant pas la même quantité de zymase. Il varie avec la température augmentée de 25 à 35 degrés. Il varie avec la richesse en matières azotées du milieu ; il varie avec la nature du sucre glucose, levulose. Il varie avec l'acidité du milieu ; avec la nature, de l'acide avec la dose d'un même acide.

La propriété d'être ferment n'est pas inhérente aux levures, la cellule végétale se comporte exactement comme la levure et devient ferment en l'absence d'O.

Les levures sont plus ou moins *actives :* plus ou moins énergiques et on appelle *activité* d'une levure la quantité de sucre que l'unité de poids de cette levure fait disparaître dans l'unité de temps, dans des conditions déterminées.

La levure *respire ;* mais elle peut vivre sans oxygène libre ; ses fonctions fermentatives doivent être attribuées à sa facilité de pouvoir se passer de l'O de l'air pour décomposer le sucre. La levure absorbe donc l'O et dégage CO^2. L'O aide à la multiplication de la levure ; une levure aérée est donc plus active et elle transmet ces propriétés à ses descendants ; la levure vieille absorbe mal l'O. Toute levure qui n'a pas reçu de ses ascendants une dose minime d'O finit par périr. Mais une aération trop énergiqne peut nuire à la zymase.

La levure ressemble donc beaucoup aux autres végétaux ; mais elle s'en distingue par sa grande aptitude à la vie anaérobie, et par la facilité avec laquelle elle peut produire de l'alcool aux dépens du sucre grâce à la zymase, dans la vie anaérobie et dans des conditions anaérobies. Le besoin d'O est lié à la sécrétion de la zymase, il n'est plus nécessaire dès que la zymase est formée.

Mais le mécanisme de cette fermentation n'est pas toujours aussi simple. Les sucres de la formule $C^6 H^{12} O^6$ fermentent directement ; d'autres ont besoin d'une hydratation préalable qui transforme le saccharose en glucose et en levulose, le maltose en glucose, etc. Sont *fermentescibles :* le glucose, le levulose, le gélactose, le mannose, le saccharose, le maltose, le lactose, le tréhalose, le mélitriose, le raffinose, etc. Chaque levure ne peut faire fermenter que

les sucres dont elle peut sécréter les diastases hydrolysantes. Chaque sucre semble fermenter à sa manière, le maltose moins vite que le glucose, etc. Il existe une véritable *électivité* des sucres et dans un mélange de deux sucres, tel sucre est attaqué de préférence par telle levure, tel autre par une autre levure. De même, d'après Gayon et Dubourg, certaines levures ont la propriété de faire fermenter le glucose de préférence au levulose, tandis que d'autres font disparaître le levulose plus rapidement que le glucose (électivité des sucres et électivité des levures).

Certains sucres ne semblent fermenter qu'à moitié, ce sont les fermentations partielles. Enfin le galactose est fermentescible, mais sa fermentation n'a lieu qu'avec des levures acclimatées à ce sucre et la durée de l'acclimatation varie avec la levure.

Beaucoup de sucres ne sont pas encore fermentescibles parce que nous ne connaissons pas les levures appropriées à ces sucres.

La fermentation des sucres donne de l'alcool et du CO^2 ; mais il y a d'autres produits nés dans la fermentation alcoolique. Outre l'alcool il y a la glycérine, l'acide succinique, des aldéhydes ; il y a aussi des produits d'excrétion : des acides volatils, acétique, propionique, valérianique, formique ; des produits odorants, des éthers, des produits secondaires, leucine, tyrosine, ammoniaque.

Sur tous ces corps produits dans une fermentation agissent diverses influences :

La race de la levure, la température du milieu, la richesse saccharine, l'acidité, le temps, la quantité de levure employée, le traitement préalable (les levures fluorurées

donnent une fermentation plus active, de même les levures sulfurées), l'aération.

La levure digère et en outre, commetous les autres êtres vivants elle assimile et modifie ses principes ; il lui faut d'après sa composition des principes minéraux, des principes azotés, des éléments hydrocarbonés. La suppression des phosphates alcalins ralentit la fermentation. Pasteur a montré que la levure très riche en azote assimile l'azote ammoniacal. Enfin la levure ne peut ni se multiplier, ni se nourrir sans la présence de matières hydrocarbonées ; les végétaux supérieurs pourvus de chlorophylle élaborent eux-mêmes les hydrates de carbone dont ils ont besoin, mais la levure est obligée d'emprunter ces éléments aux végétaux munis de cellules chlorophylliennes.

Enfin on a trouvé le glycogène dans des cultures de levures et dans la cellule elle-même ; on a supposé qu'il existe dans la cellule de levure deux agents : l'un qui produit, l'autre qui décompose le glycogène, car lorsque la dépense dépasse l'entrée, le glycogène ne s'accumule pas.

L'autophagie est un caractère de la levure, dans la fermentation la levure attaque le sucre, dans l'autophagie elle attaque les matières albuminoïdes et les hydrates de réserve probablement surtout le glycogène, car la réaction glycogénique disparaît.

Cette autophagie est une sorte de respiration intramoléculaire. Peut-être est-ce un effet des diastases (une de ces diastases ressemble à la trypsine).

Les *diastases* sont les produits élaborés par les cellules vivantes, qui ont pour rôle de préparer la matière alimentaire et de la décomposer lorsqu'elle a été rendue

assimilable. La levure en renferme un grand nombre mieux connues depuis que Büchner a réussi à les extraire. Citons les diastases hydrolysantes des sucres, maltase, sucrase, etc. Certaines levures sont des productrices très actives de diastase. La *zymase alcoolique* est la plus importante. Büchner l'a obtenue par broyage et pression énergique de la levure (à 500 atmosphères). Elle décompose le saccharose, maltose, glucose, levulose très rapidement, plus lentement le galactose. Elle n'est pas dialysable, elle est très fragile. L'O et les diastases peptiques du suc de levure sont ses principaux ennemis.

L'expérience a montré qu'au moment où la levure est la plus active, elle est la plus pauvre en zymase, la teneur en zymase augmente avec le ralentissement de la fermentation.

La levure contient aussi des diastases de matières albuminoïdes, diastases protéolytiques ou peptiques opérant le premier stade de digestion des albuminoïdes (endotrypsine).

La levure secrète encore de la présure et de la caséase et une diastase transformant le glycogène en glucose. Il y aurait aussi des oxydases dans la levure (Tohmeï, Gruss et Issajew) qui oxyderaient peut-être l'alcool dans la vie aérobie. On sait que la levure décompose l'eau oxygénée avec dégagement d'oxygène. Signalons enfin la diastase réductrice décolorant le bleu de méthylène, transformant le S en H^2S (Rey-Pailhade, Hahn).

Après la fermentation, la levure consomme ses produits de fermentation, l'alcool péniblement, les acides et la gly-

cérine plus facilement, elle vit encore aux dépens du glycogène formé (vie de la levure).

Les agents physiques, chimiques et antiseptiques, peuvent influer sur les levures. La levure humide meurt entre 50 et 60 degrés, à l'état sec elle ne meurt qu'entre 100 et 120. Elle peut résister très souvent à — 130 degrés.

La fermentation paraît un peu plus lente à l'obscurité qu'à la lumière. La pression ne diminue pas sa vitalité.

Parmi les agents chimiques, l'eau est absolument nécessaire à la vie de la levure. Si on chauffe trop la levure, elle perd son eau et meurt.

L'influence du gaz sur la levure et la fermentation est variable ; le protoxyde d'azote accélère la fermentation ; l'acide cyanhydrique arrête la multiplication ; le soufre donne du H^2S ; le chlore fait périr la levure.

Parmi les acides minéraux, l'acide carbonique entrave la fermentation en agissant comme antiseptique ; l'acide sulfureux détruit les levures. L'acide borique arrête les fermentations ; l'acide fluorhydrique et les fluorures renforcent l'activité de la levure.

Parmi les sels Dumas distingue :

1° Ceux qui favorisent la fermentation (nitrate de potasse, arséniate de potasse, iodure de potassium) ;

2° Ceux qui favorisent plus ou moins l'inversion sans donner lieu à une fermentation : azotite de potasse, chromate de potasse ;

3° Ceux qui ne produisent ni fermentation, ni inversion, acétate de potasse, monosulfure de sodium.

Parmi les acides organiques l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butyrique arrêtent la

fermentation, l'acide acétique à 1 0/0 ne l'empêche pas, de même les acides lactique, succinique, tartrique. Le tanin colore la levure et annihile la zymase.

Parmi les antiseptiques, il y en a de spécifiques pour la levure végétale et la levure ferment (zymase). Certains antiseptiques peuvent accélérer la fermentation tel le sublimé, l'acide fluorhydrique, surtout à faible dose. Les antiseptiques organiques agissent moins activement

L'alcool n'est nuisible qu'à 10 à 12 0/0 et c'est la levure végétale qui est surtout atteinte, tandis que la zymase ne souffre guère.

Le chloroforme en solution aqueuse et saturée arrête l'action d'une levure vieille et ralentit seulement celle d'une levure jeune. Le sublimé à dose faible, comme les antiseptiques en général, augmente l'activité de la levure.

Parmi les alcaloïdes, la quinine ralentit d'abord pour l'arrêter ensuite l'activité de la levure ; la nicotine l'accélère, la strychnine l'augmente puis la diminue.

Enfin les levures peuvent être habituées à supporter des doses croissantes d'antiseptiques ; elles acquièrent un état physiologique nouveau qui peut persister plus ou moins longtemps.

CHAPITRE III

Physiologie expérimentale

Les ferments et les diastases semblent avoir en physiologie et pathologie un rôle de plus en plus prépondérant. Comme le fait remarquer Nobécourt les processus intimes de la fermentation établis par Cagnard de Latour, Schwann et Pasteur peuvent au cours des maladies modifier favorablement ou détruire les substances nuisibles de l'organisme.

Il était donc intéressant, après avoir étudié l'anatomie et les fonctions de la levure, de rechercher le sort de cette levure dans l'organisme. M. Nobécourt s'est livré à cette recherche et il a recueilli des notions intéressantes.

Les levures introduites dans le tube digestif y sont soumises à de multiples influences (sucs digestifs, composition chimique du milieu, symbiose avec des espèces microbiennes multiples, absence d'O) ; toutes choses qui peuvent modifier leur vitalité, entraver leur pullulation, sinon amener leur mort.

Elles peuvent, d'autre part, agir sur les sécrétions diges-

tives, sur le contenu de l'intestin, sur les espèces nombreuses qui y végètent soit à titre saprophyte ou pathogène.

L'influence de la température du corps de l'être vivant dans lequel elles pénètrent paraît négligeable comme l'ont démontré les expériences de Blankenhorn et Moritz, Büchner et Rapp.

Comment agissent sur elles les sécrétions digestives ? Si Manousky, Neumayer et Falk ont expérimenté *in vivo* en faisant ingérer les levures à des animaux, et *in vitro* par la méthode des digestions artificielles Falk conclut de ces expériences que la *salive* n'a pas d'action nuisible ; après avoir émulsionné dans de la salive des levures lavées dans l'eau et séchées. En effet, s'il les place ensuite dans un milieu sucré il constate qu'elles n'ont rien perdu de leur activité. D'ailleurs l'action de la salive est passagère puisque les levures passent immédiatement dans l'estomac où l'action du suc gastrique arrête l'effet de la salive.

Quelle est l'action du *suc gastrique ?* Il peut agir, soit par son acidité, soit par son ferment, la pepsine. L'influence des acides varie avec la race de levure (Dumas, Lafar et Kayser). HCl a moins d'effet que les autres acides minéraux.

Beylot ensemence 1 gramme de levure haute dans des solutions sucrées contenant des quantités variables d'HCl depuis 0 jusqu'à 4 0/00 et les place à l'étuve à 36 degrés. Il constate qu'une acidité comprise entre 0,50 et 1 0/00 favorise la fermentation, et qu'une proportion plus forte d'acide ne l'empêche pas. Or, l'acidité du suc gastrique à

l'état normal ne dépasse pas 2 0/00 ; il ne peut donc en résulter d'influence défavorable pour les levures.

Mais la *pepsine* et les produits complexes de la digestion gastrique expliquent peut-être ce fait mis en évidence par Falk et repoussé par Simanowsky, que le suc gastrique diminue ou abolit le pouvoir ferment de la levure.

Neumayer place des levures dans de l'eau (50 cmc.) additionnée d'un demi-centimètre cube d'extrait glycériné d'estomac de porc (solution de pepsine) et d'une quantité variable d'HCl (0,1 cc. ; 0,2 cc. ; 0,3 cc.) et après six à vingt-quatre heures faisant des ensemencements sur gélatine, il constate qu'il y a d'autant plus de levures détruites que l'acidité du milieu est plus marquée et que l'expérience a plus duré ; mais cependant un grand nombre de levures restent vivantes. Puis il ensemence les levures dans 100 centimètres cubes d'une solution sucrée additionnée de 1 centimètre cube de la solution de pepsine et de 0,5 à 1 et 2 centimètres cubes d'HCl.

Après six jours à l'étuve à 37 degrés il pèse les ballons et note la diminution de poids ; il voit que souvent l'échantillon ensemencé à tel ou tel degré d'acidité a empêché ou non la fermentation de se produire : dans l'expérience, deux levures sauvages ont provoqué la fermentation avec 0 cmc. 9 d'HCl ; d'autres levures sont restées sans action avec la faible proportion de 0 cmc. 5 d'HCl.

Beylot expérimente sur un chien porteur d'une fistule gastrique. Il introduit directement dans l'estomac de cet animal une certaine quantité de levure. Après deux heures et demie il ensemence une petite quantité du contenu stomacal dans une solution sucrée et constate que la fer-

mentation se produit. Puis il recueille une certaine quantité du même sucre gastrique dont l'acidité était de 0,83 0/00 ; l'ajoute à une solution sucrée qu'il ensemence avec de la levure haute et il assure que la fermentation se fait d'une façon active.

Hallion ajoute de la levure fraîche ou sèche à du suc gastrique humain et met ce mélange à l'étuve à 37 degrés (température du milieu stomacal). Au bout de vingt-quatre heures et plus on trouve la levure vivante et on la voit accomplir une fermentation active. Les résultats sont identiques avec des sucs gastriques pathologiques très acides. La levure productrice d'acide est naturellement adaptée à vivre et à pulluler dans les milieux acides.

En résumé, le suc gastrique a une action nocive sur les levures puisqu'il détruit une partie d'entre elles après un contact prolongé. Cependant il n'empêche pas la fermentation de se produire surtout avec des levures résistantes.

D'ailleurs dans l'estomac le suc gastrique n'est-il pas dilué par les boissons ingérées. Notons aussi qu'au début de la digestion l'acidité est peu marquée et qu'une partie des levures doit passer rapidement à travers le pylore.

Des levures en quantité suffisante et encore vivantes peuvent donc arriver dans l'*intestin*. Là elles sont soumises à de nouvelles influences. C'est d'abord la réaction du milieu qui change ; d'acide elle devient *alcaline*. Nous savons que la fermentation peut se produire en présence de la soude, de la potasse, de l'ammoniaque, des carbonates alcalins (Beylot), du bicarbonate de soude à 4 0/00.

La *bile*, le *suc pancréatique*, le *suc intestinal* ont-ils aussi une influence. Neumayer répète ses expériences et

constate qu'après un séjour de six à vingt-quatre heures dans la bile le nombre des levures susceptibles d'être repiquées diminue. Toutefois la bile n'empêche pas la fermentation de se produire si on ensemence la levure sur un mélange à parties égales de bile et de sucre à 10 0/0.

Le suc pancréatique et le suc intestinal n'ont donc pas d'effet nuisible.

En est-il de même des nombreux *microbes* que l'intestin contient et des résidus que laisse la digestion des aliments ?

La plupart des espèces bactériennes semblent n'influencer que très peu le développement et la vitalité des levures. En effet, ensemencée sur bouillon glycosé à 5 0/0, la levure haute isolée d'un pain de levain de boulanger pousse normalement en présence du coli-bacille, du streptocoque extrait de l'intestin d'un jeune enfant. Le développement des levures est un peu retardé en présence d'un bacille pyocyanique et d'un bacillus proteus de même provenance. Le streptocoque a peu d'action, de même le coli-bacille, peut-être même ce dernier accélère-t-il la fermentation de la levure de boulanger, tandis qu'il gênerait plutôt la fermentation par la levure haute et le saccharonyces cerevisiæ, deux espèces particulièrement sensibles. Le bacillus proteus et le bacille pyocyanique paraissent empêcher la fermentation (D'Arsonval et Charrin). Ensemencées sur des cultures en bouillon glycosé plus ou moins anciennes de ces diverses espèces microbiennes, les levures poussent bien et font ou non fermenter le sucre suivant que celui-ci a été plus ou moins attaqué par les microbes. La vitalité des levures n'est pas diminuée.

Les produits provenant de la digestion des différents aliments peuvent avoir une action nuisible s'ils sont abondants et variés (états pathologiques); on peut trouver dans l'estomac et l'intestin de l'acide lactique, butyrique, acétique, carbonique, hydrogène, hydrogène sulfuré, gaz des marais, composés ammoniacaux, phénols, indol, scatol, acides sulfo-conjugués, etc.

D'après Dumas la fermentation des levures dans l'hydrogène paraît moins active ; elle est entravée par l'acide carbonique, par les acides formique, acétique, propionique, butyrique, dans des proportions qui varient entre 0,2 0/0 à 1 0/0 (Noale et Lafar). L'acide lactique à 1 ou 2 0/0 n'a aucune action.

Deux autres facteurs interviennent, dans les effets nuisibles : l'absence ou le manque d'O dans le milieu intestinal, et la valeur de ce milieu comme aliment des levures.

L'O peut être présent dans l'estomac (Ewald, Hoppe, Seyler, etc.), mais il fait souvent défaut. Cet O provient de l'air atmosphérique et on trouve avec lui de l'azote. Il est en grande partie résorbé par la muqueuse ou utilisé par les espèces microbiennes végétant dans le tube digestif. C'est donc le plus souvent dans un milieu anaérobie que se trouvent les levures et ces végétaux s'y multiplient très difficilement (Pasteur), peuvent y perdre leurs propriétés reproductives et finissent par périr. Mais les levures jeunes et vivaces peuvent néanmoins emprunter l'O au sucre, agir comme ferment et produire de l'alcool. Pour cela il faut qu'elles trouvent dans le tube digestif un milieu nutritif convenable. Certains sels, des matières hydro-carbonées et azotées leur sont indispensables.

Parmi les hydrates de carbone l'amidon et la dextrine ne peuvent être assimilés qu'au contact de l'air ou après saccharification. Certains sucres ne sont assimilables qu'après avoir été intervertis.

Dans les composés azotés, l'albumine du blanc d'œuf, la caséine, la fibrine ne peuvent être utilisées; les sels ammoniacaux peuvent être assimilés (Pasteur, Duclaux, Mayer).

Ces substances font partie presque toutes de l'alimentation, mais elles sont rapidement modifiées et absorbées sous l'influence des sucs digestifs.

Toutefois les levures ont le temps de consommer une partie des matières utilisables.

Beylot a démontré que les levures détruisent le sucre à l'état naissant, résultant de la saccharification des hydrates de carbone, et son expérience démontre la possibilité de la fermentation de la glycose dans le tube digestif sous l'influence des levures. Il peut en outre ingérer à trois lapins 10 grammes de levure et 60 grammes de sirop de glycose. Au bout d'une heure apparaît *un météorisme* extrême et des ponctions capillaires de l'estomac et de l'intestin laissent échapper une grande quantité d'acide carbonique.

Dans une autre expérience, Beylot introduit dans l'estomac d'un lapin à l'aide d'une sonde 60 grammes de glycose dissous dans l'eau ; il constate deux heures après la présence du sucre dans l'urine.

Il fait ingérer à un second lapin 10 grammes de levure et la glycosurie alimentaire ne se produit pas.

Le même fait se produit chez le chien. Ainsi, la levure de bière diminue la glycosurie alimentaire dont l'intensité

est constamment en rapport inverse avec la quantité de levure absorbée. Avec une alimentation convenable les levures peuvent donc vivre dans le tube digestif.

Mais comme le fait remarquer Nobécourt on ne peut sans inconvénients introduire une grande quantité de sucre dans l'estomac et les levures semblent devoir végéter difficilement dans l'organisme.

Chez des cobayes ayant ingéré des levures, Nobécourt a recherché ces mêmes levures dans les crottes, il les a trouvées peu abondantes, petites, peu réfringentes, mal limitées ou à double contour. En outre, il sacrifie à intervalle variable des cobayes ayant ingéré du saccharomyces cerevisiæ, ou de la levure haute. Après six heures, il trouve des levures nombreuses dans tout le tube digestif ; après dix heures il en trouve encore partout, mais en plus petit nombre. Après dix-neuf à vingt-quatre heures il n'en rencontre que quelques-unes dans la partie terminale de l'intestin grêle et du gros intestin. Enfin Nobécourt a pu faire des constatations analogues sur des enfants à qui il avait fait prendre des levures, en procédant à l'examen des matières fécales pendant la vie ou du contenu gastro-intestinal après l'autopsie.

En résumé les levures introduites dans le tube digestif sont susceptibles de résister aux actions nocives et d'y végéter dans certaines conditions.

Mais les levures peuvent-elles avoir un *effet favorable* sur l'organisme. Elles peuvent agir sur les *sucs digestifs*, sur les *matières alimentaires* et les résidus de leur digestion, sur les *microbes* et leur produit de sécrétion.

L'action de la levure sur *le suc gastrique* a été étudiée

par Simanowsky et par Neumayer. Ce dernier auteur constate que sous l'influence de la levure l'HCl du suc gastrique diminue dans des proportions notables, mais que la pepsine est peu attaquée même après un contact de trois semaines.

Il était donc intéressant de connaître l'action des levures sur le chimisme stomacal. Haan a étudié cette action, et en se rapprochant des conditions prescrites il administra à un chien pesant 9 kilogrammes, 30 grammes de levure fraîche par jour et 300 centimètres cubes d'eau distillée. Il opéra avec des levures de fermentation basse, des levures de fermentation haute, et le levain-pâte. Ces levures (déjà étudiées) sont l'une (fermentation basse) anaérobie, l'autre (fermentation haute) aérobie.

L'eau était à 15 degrés et sans chlorures. L'auteur a employé le procédé de MM. Hayem et Winter. (L'aspiration se faisait au bout de quarante minutes après une digestion faite au repos.)

Les quatre expériences faites sur la levure de fermentation basse ont amené les conclusions suivantes :

La levure abaisse rapidement la motilité gastrique ; les premiers jours on pouvait retirer par aspiration 50 centimètres cubes de liquide, les jours suivants on en obtenait 80.

Elle a peu d'action sur l'acidité totale qui est restée aux environs de 0,10. Le chlore total T était augmenté de 0,0102 à 0,0189, on constatait la disparition de l'HCl libre. Le chlore fixe F augmentait proportionnellement au chlore total de 0,0076 à 0,0153. Il y avait une élévation graduelle du chlore organique combiné de 0 à 0,0058. Si l'HCl libre

tombait rapidement à 0, l'HCl combiné était en hausse constante. Les peptones ont toujours été abondantes, la recherche de l'amidon a été positive, la saccharification de l'amidon du malt n'étant pas complète dans la première expérience alors qu'elle l'était dans les expériences suivantes. Ni propeptones, ni syntonine, ni acide lactique.

Les analyses ont été faites une demi-heure après l'aspiration pour éviter les fermentations qui auraient pu fausser les résultats. La filtration a été très rapide.

Quatre expériences ont également été faites avec la levure de fermentation haute plus légère et dont la masse est divisée par les bulles de CO^2. Cette levure diminue aussi rapidement la motilité gastrique. A la première expérience on obtenait 80 centimètres cubes de suc gastrique et 130 centimètres cubes à la quatrième. L'acidité totale est à peine influencée et monte à 0,014. Le chlore total (T) diminue et tombe de 0,116 à 0,0094. L'HCl libre (H) nul dans les expériences sur la levure basse est positif dans celles faites avec la levure haute et garde une moyenne de 0,0010. La chlore fixe (F) n'atteint que 0,0083. Le chlore organique combiné C augmente de 0,0019 à 0,0040. Les peptones sont en quantité notable. Ni propeptones, ni syntonine, ni acide lactique. Enfin l'acidité de la levure employée a toujours titré le même degré.

Se servant d'une levure artificielle, jaune beurre, mise dans le commerce par la boulangerie Haan a fait aussi quatre expériences. Cette levure a également abaissé la motilité gastrique. Haan obtenait de 100 à 130 centimètres cubes de suc gastrique. Elle n'a aucune action sur l'acidité totale qui reste à 0,010. Le chlore total diminue de

, 21 à 0, 0036. Le chlore fixe F baisse de 0, 024 à 0, 0062. Les deux formes d'HCl sont très faibles, HCl libre atteint O dans la seconde expérience et 0, 0015 dans la dernière. L'HCl combiné C atteint O dans la première expérience et 0,0011 dans la dernière. Les peptones sont abondantes.

Enfin deux expériences ont été faites avec le levain-pâte ou pâte aigrie du boulanger. Cette levure augmente de beaucoup la motilité gastrique et Haan n'a obtenu que 50 à 55 centimètres cubes de liquide gastrique. Le chlore total T est élevé et atteint 0, 0175. HCl libre est de 0, 0015. Les chlorures fixes F = 0, 0113. Enfin on peut constater que l'*utilisation des chlorures* est bien meilleure puisque l'acidité totale est de 0, 0124 en moyenne et que HCl combiné atteint 0, 0047, chiffre qui n'a été atteint dans aucune des analyses précédentes.

Dans cette expérience nous nous rapprochons de la digestion du pain, les peptones sont très abondantes l'amidon existe en grande quantité dans le liquide gastrique. Il n'y a ni peptones, ni syntonine, ni acide lactique.

C'est donc pour la levure à fermentation haute que l'acidité totale est la plus grande, ainsi que la somme H+C représentant les deux formes d'HCl. En outre le meilleur travail digestif est fourni par la levure artificielle pour laquelle le chlore total et le chlore fixe sont maxima, ce qui explique d'après M. Hayem une meilleure utilisation des chlorures.

En résumé :

1° La motilité gastrique diminue très rapidement sous

l'action des différentes levures et se relève de moitié dans les digestions de levain-pâte ;

2° L'acidité totale du suc gastrique est maximum dans les digestions de levure à fermentation haute riche en CO^2 ;

3° La levure artificielle du commerce donne le meilleur travail digestif (utilisation des chlorures) ;

4° La levure ne devrait pas à ses propriétés digestives son rôle bienfaisant dans la furonculose ;

5° La levure en présence de l'eau a un pouvoir désoxygénant, il est prouvé qu'elle agit de même sur le sang ;

6° La levure s'oppose *in vitro* au développement des staphylocoques et des schizomycètes en général, sans que l'on sache si c'est par désassimilation ou sécrétion.

En pratique Haan recommande donc d'employer de préférence la levure de bière haute, ou la levure artificielle plus fixe et plus pure.

Pour Simanowsky les levures seraient défavorables à la sécrétion *pancréatique*. Neumayer prétend qu'elles sont sans effet. Les expériences de ces auteurs doivent être reprises, de même que celles de Bufalini qui rechercha l'action des levures sur la *bile*.

L'action des levures sur *les substances alimentaires* n'est connue que par leurs effets sur les sucres mis en évidence par Beylot.

Dans son excellent travail, M. Beylot *étudie la fermentation* in vitro *dans des conditions variables de milieu*.

Ensemencée dans un milieu nutritif et sucré, la levure pousse, ses cellules se développent rapidement, mais à mesure que le poids du ferment figuré augmente, la proportion des sels et du sucre diminue dans le milieu de cul-

ture, et si le développement a eu lieu en vase clos, l'air qu'il contenait s'est appauvri en O et enrichi en CO^2. Cependant l'O libre n'est pas indispensable au développement, car la levure le prend au sucre qu'elle décompose encore plus énergiquement en devenant anaérobie.

Grâce à sa propriété de dédoubler le sucre, la levure peut vivre à l'abri de l'air en respirant aux dépens de l'O combiné du sucre. D'autres matériaux sont nécessaires à son développement, matériaux qui sont les éléments constitutifs de tous les êtres vivants (Az. C. O. H. S. et Ph.). Sans doute, la levure peut vivre dans de l'eau distillée ; le sucre fermentera, elle produira de l'alcool et CO^2, mais en bien moins grande quantité, et le poids de la levure restera le même, les nouveaux éléments détruisant les anciens pour leur prendre leurs sels minéraux. Il faut à la levure de l'azote qu'elle peut puiser dans les sels ammoniacaux, les nitrates, les albuminoïdes ; elle s'accommode de la pepsine et décomposant le sucre, elle se procure l'O et le C. Cependant nous savons que tous les sucres ne sont pas fermentescibles. Parmi les glucoses, la dextrose, lévulose, galactose, parmi les saccharoses, la saccharose proprement dite et la maltose sont les seuls sucres qui subissent la fermentation alcoolique. Le sucre de canne ne peut fermenter qu'après avoir été inverti par un ferment soluble, le ferment inversif ou invertine sécrété par certaines levures seulement.

Rappelons enfin certaines conditions nécessaires à la fermentation.

Elle est arrêtée au-dessus de 53 degrés, il y aurait un

optimum entre 25 et 30 degrés. Elle serait plus rapide à la lumière : une petite quantité d'acide la favorise.

Elle se poursuit dans un milieu alcalin faible. L'iode, le phénol, le nitrate d'argent, à 1 pour 2.500 empêchent la fermentation ; de même le sublimé à 1 pour 2.500.

La quinine, la strychnine favorisent d'abord et retardent ensuite. Le chloroforme à 1 0/0 ralentit ; 0,02 d'acide salycilique dans 100 centimètres cubes de moût de bière paralyse 0,50 centigrammes de levure.

L'eau oxygénée tue la levure. D'après de Backer la quantité d'antiseptique nécessaire à arrêter la fermentation n'est pas en rapport direct avec le poids de la levure mise en action. Enfin les levures peuvent s'adapter aux différents milieux et aux différents poisons, et elles peuvent transmettre cette accoutumance à leurs descendants, il se constitue ainsi des *races* de levure.

Partant de ces notions générales Beylot expérimente.

Il étudie d'abord la fermentation *d'un poids constant de levure* dans un milieu de volume constant, mais *d'acidité variable* et durant un *temps* variable. Il constate que l'acidité n'empêche pas la fermentation, mais qu'au-dessous de 10 0/00 elle la favorise, le degré d'acidité optimum étant entre 0,50 et 10 0/00.

Quant au *temps*, la fermentation s'établit très rapidement et un poids de levure fait disparaître en une heure plus du tiers de son poids de sucre.

Il étudie ensuite la fermentation dans un milieu d'*acidité constante*, de *volume constant*, d'un *poids variable* de levure, pendant un temps variable.

Il constate que l'intensité de la fermentation croît avec

le *poids* de la levure, mais non proportionnellement ; les globules de levure trop nombreux nuisant réciproquement à leur nutrition.

Beylot étudie ensuite la fermentation dans le même *temps*, de la *même quantité* de glucose dissoute dans des volumes d'eau proportionnels au poids variable de levure employé, et il constate que la levure n'a pas agi proportionnellement à son poids.

Enfin il étudie la fermentation pendant le même *temps*, de quantités variables de glucose dissoutes dans le même volume d'eau en présence du *même poids* de levure.

Il constate que la quantité de sucre croît jusqu'à une certaine limite avec la richesse de la solution sucrée, mais non proportionnellement.

L'intensité de la fermentation varie donc avec le *poids* de la levure, la concentration des solutions sucrées, leur volume, leur acidité et la durée de l'expérience. Mais l'effet variable de ces facteurs prouve que la fermentation est un acte *vital* échappant à toute règle mathématique.

Beylot dans ses expériences sur une chienne munie depuis quatre mois d'une fistule stomacale, étudie la fermentation dans le suc gastrique, et il constate qu'un gramme de levure, en trois heures à 36 degrés détruit 0,77 de glucose dans 20 centimètres cubes de suc gastrique ; fermentation plus active encore que dans les autres expériences parce que la levure a trouvé dans le suc gastrique des albuminoïdes et les sels minéraux nécessaires à son développement.

L'intestin étant milieu *alcalin*, Beylot étudie la fermentation en milieu alcalin, alcalinisé par le bicarbonate de

soude. Le bicarbonate de soude n'entrave pas la fermentation de 1 gramme de levure, mais ne la favorise pas beaucoup.

Toutes ces expériences ont été faites avec la *glucose toute formée* (ce qui ne se présente pas dans l'organisme), il était nécessaire de les répéter avec le sucre *naissant*, tel qu'il se forme dans le tube digestif aux dépens des féculents.

C'est ce qu'a fait Beylot ; il a fait des digestions artificielles (5 gr. de fécules plongés dans 40 centimètres cubes d'eau bouillante, à laquelle on ajoute après refroidissement 0,20 de ptyaline et des poids variables de levure. Le tout placé à l'étuve à 30 degrés).

Il constate que dans ces conditions le pouvoir distinctif de la levure a un peu diminué, et que cette différence d'activité diminue aussi avec le temps.

La fermentation ne croît pas proportionnellement au poids de levure ensemencée et à la durée de la fermentation

De ces expériences Beylot tire les conclusions suivantes :

1° Dans un milieu d'acidité (HCl) au moins égale à celle du contenu stomacal, ne dépassant pas 1,50 0/00 l'action fermentescible de la levure de bière est favorisée ;

2° Dans des solutions de Bi Na à titre *alcalin* voisin de celui du milieu intestinal allant jusqu'à 4 0/00 n'agissent pas sur la fermentation ;

3° La fermentation se fait en présence du suc gastrique naturel ;

4° La levure de bière agit presque aussi bien sur les

sucres produits par les diastases aux dépens des hydrocarbonés que sur la glucose industrielle ;

5° La proportion de sucre détruit dans une solution dépend :

a) De la richesse en sucre de cette solution ;

b) Du maintien par adjonction de sa teneur en glucose ;

c) Du volume du milieu ensemencé, les quantités de levure étant égales ;

d) Du poids de levure employée, les volumes étant constants.

Il ne faut pas, dit Beylot, espérer réaliser cet idéal : Faire disparaître en un temps donné, avec un certain poids de levure, une quantité de sucre déterminée, dissoute dans un volume de liquide connu.

Beylot étudie donc la levure de bière dans l'organisme, son action sur la glycosurie alimentaire.

La levure introduite par lui dans l'estomac d'un chien porteur d'une fistule gastrique ancienne, recueillie après deux heures et demie et ensemencée à 38 degrés, fait fermenter le glucose et dégager CO^2. Elle a donc bien résisté ; elle résiste même dans les estomacs dilatés des hyperchlorhydriques (Mathieu et Renouard) et des cancéreux (sans HCl). Elle résiste dans l'estomac du lapin (voir plus haut), elle vit pendant sept jours au moins dans le tube digestif du chien et laisse des traces d'alcool dans l'intestin.

L'action de la levure sur les hydrates de carbone et les sucres commencera dès son ingestion. Cette ingestion n'est pas désagréable. Elle peut parfois donner des éructations (CO^2), de la diarrhée sans coliques, de l'acné. Les injec-

tions de de Backer n'ont donné ni accidents, ni embolies. Les injections intra-veineuses de Marie, ont provoqué une fièvre septique, avec catarrhe intestinal ; entérorragies et vomissements.

Quoi qu'il en soit, dit Beylot, la levure de bière pourrait, d'après les études de Haan, avoir une influence heureuse sur la dyspepsie des diabétiques (polyphages) et même comme le dit Cassaet, chez les dyspeptiques ordinaires, notamment les hyperchlorhydriques avec asthénie gastrique et aussi dans les dyspepsies mécaniques consécutives à une mauvaise dentition (Voir plus loin).

Haan admet aussi que la levure peut modifier l'état glycémique du sang ; ce ne peut être qu'en détruisant par fermentation le sucre produit dans le tube digestif, car elle n'a pas d'action directe sur le sang qui circule dans les vaisseaux de l'intestin. Mitscherlich, en effet, remplit de levure un tube fermé inférieurement par un papier à filtrer, et plonge sa partie inférieure dans une solution sucrée ; la fermentation n'a lieu que dans l'intérieur du tube à levure.

Pour montrer l'action de la levure sur la glycosurie, Beylot expérimente ainsi sur des lapins :

Première Expérience. — Deux lapins de même poids à jeun depuis trente-six heures ingèrent par la sonde œsophagienne 60 grammes de glucose dissous dans l'eau. On lie l'urètre. Après deux heures et demie on fait une ponction capillaire de la vessie, on retire une urine sucrée. Cette glycosurie alimentaire est très manifeste.

Deuxième Expérience. — Repos des animaux pendant un jour, nouveau jeûne de trente-six heures, absorption

de 60 grammes de glycose et 10 grammes de levure à *l'un*, tandis que *l'autre* reçoit 60 grammes de glucose sans levure. Après quarante-cinq minutes le premier lapin présente de la dyspnée, dilatation stomacale, tendance à l'asphyxie. Avec une seringue de Pravaz on retire CO^2 de l'estomac et un liquide fortement alcoolique. Le tympanisme réapparaît, la distension gagne l'intestin, l'animal succombe malgré les ponctions. Au moment de la mort il n'y avait pas encore traces de passage de sucre dans les urines, tandis qu'au même instant celles de son congénère en contenaient une proportion notable. Il y a donc eu destruction de sucre par la levure dans le tube digestif du premier lapin et le saccharomyces a empêché la glycosurie alimentaire pendant toute la durée de l'expérience.

Beylot a recours ensuite au chien, animal plus résistant. Il introduit le sucre dans l'estomac avec une sonde, ou mieux par une fistule gastrique. Il opère sur quatre chiens dont deux porteurs de fistule ancienne, et il répète l'expérience des lapins avec cette différence que chez les chiens fistulisés il introduit la levure ou le sucre directement dans l'estomac. Les animaux n'ont pas eu d'accidents (ni diarrhée, ni ballonnement, ni ivresse) et Beylot conclut :

1° Que pour un même poids de sucre ingéré, la glycosurie a toujours été moins intense, lorsque l'animal avait reçu en même temps de la levure ;

2° Que pour une même quantité de sucre absorbé, la glycosurie diminue avec le poids de la levure administrée simultanément, ou les jours précédents ;

3° Qu'avec des quantités croissantes de sucre on n'a

pas une glycosurie croissante si on fait prendre des doses de plus en plus élevées de levure ;

4° Que la diminution de la glycosurie n'est pas le fait d'une accoutumance de l'organisme à la rétention du sucre ; si on supprime en effet la levure, le glucose des urines est susceptible de réaugmenter ;

5° Que pour des quantités croissantes de sucre il arrive un moment où la glycosurie ne diminue pas, bien qu'on donne des quantités croissantes de levure ;

6° Que chez le chien la glycosurie alimentaire atteint son maximum vers la quatrième heure qui suit l'ingestion du sucre ; l'élimination du sucre était terminée après huit heures.

Il y a donc entre l'absorption du saccharomyces et la disparition d'une partie du sucre une relation de cause à effet. Tout ce qui nuit à la fermentation entrave dans les expériences de Beylot un accroissement de la glycosurie.

(Beylot cite des observations, diabète gras, diabète maigre.)

L'influence des levures est plus manifeste encore *sur les microbes* et *leurs produits* de sécrétion. *In vitro*, on peut faire des cultures simultanées sur bouillons glycosés à 5 0/0 de levures et des différents microbes intestinaux, à 37 degrés. Ensemencés dans ces conditions en même temps que la levure haute, la levure basse et la levure de boulanger, le coli-bacille, les streptocoques de l'intestin, le bacillus proteus, le bacille pyocyanique, le bacille typhique, le vibrion cholérique, se développent normalement. Le bacille de Lœffler pousse plus mal que sur les tubes témoins surtout avec la levure de boulanger.

Sur des cultures de levure datant de deux à six jours ces mêmes microbes ne poussent pas ou poussent mal. Sur des cultures plus âgées (quinze à vingt jours) ils poussent déjà mieux ; enfin sur des cultures anciennes de trente à soixante jours ils poussent généralement bien.

Le bacille proteus pousse assez bien sur des cultures de levure de boulanger et de saccharomyces cerevisiæ datant de quatorze jours, mais il ne pousse pas sur une culture semblable de levure haute ; le bacille typhique pousse mieux sur une culture de levure de boulanger de deux mois que sur une culture de saccharomyces cerevisiæ de même date.

D'après Nobécourt, le streptocoque, le bacille de Lœffler ne paraissent pas *influencer la fermentation ;* le bacille typhique n'a égal ement aucun effet sur la fermentation par levure de boulanger, peut-être même qu'ils l'accélèrent, tandis qu'ils gênent celle du saccharomyces cerevisiæ, et de la levure haute. Le staphylocoque doré, le proteus, le pyocyanique paraissent l'empêcher (D'Arsonval et Charrin).

D'après Nobécourt, si au lieu d'ensemencer les microbes sur les cultures de levures vivantes, on les ensemence sur celles-ci après *filtration sur bougie*, on constate que les microbes qui se développaient mal sur les premières, poussent mieux sur les secondes sans atteindre toutefois le même développement que sur les milieux neufs.

Il semble donc que l'action nuisible des levures résulte principalement d'une action vitale de la part du végétal ; mais à côté de celle-ci il existe une action chimique ; Nobécourt croit que le rôle de l'alcool produit et de l'acidification du milieu est minime. Il n'a pas non plus constaté l'englo-

bement des microbes par les levures signalé par certains auteurs.

Réciproquement, comment poussent les levures sur les cultures microbiennes? Si les microbes poussent mal sur les cultures de levure, la réciproque n'est pas exacte; les diverses levures poussant bien sur les cultures récentes ou anciennes des microbes expérimentés. La fermentation est normale sauf dans le cas où le microbe a lui-même attaqué antérieurement le glucose ; dans certains cas où le symbiose semble la favoriser, à en juger seulement par le dégagement de CO^2.

Enfin les levures peuvent agir sur *la vitalité* de ces microbes. Aucune d'elles ne modifie la vitalité du vibrion cholérique. La vitalité du pyocyanique et du streptocoque n'est pas modifiée par le saccharomyces cerevisiæ et la levure haute ; ni celle du bacille typhique par la levure de boulanger, ni celle du coli-bacille par le saccharonyces cerevisiæ. Par contre la levure haute avec le saccharomyces cerevisiæ diminue la vitalité du bacille typhique ; la levure haute seule celle du coli-bacille.

En résumé, dit Nobécourt, certaines levures agissent défavorablement sur quelques microbes, mais souvent l action est nulle. Bien plus en présence de la levure haute la vitalité du pyocyanique est accrue et la levure de boulanger prolonge de façon notable la vitalité du coli-bacille, du streptocoque, du pyocyanique et un streptocoque de l'intestin en présence de cette dernière levure pouvait être repiqué au quarantième jour, alors que seul il mourait au seizième jour. Les levures peuvent donc avoir une influence nuisible sur quelques microbes ; c'est la conclusion per-

mise, si toutefois ce qui survient *in vitro* correspond à ce qui se passe dans le tube digestif.

Reste à étudier l'effet des levures *sur les toxines*, ou sur les produits nuisibles résultant de l'action des microbes, ou des sucs digestifs sur les substances alimentaires. Cette action doit être primordiale si nous la comparons à l'effet des levures sur *la toxine diphtérique*, comme nous allons voir.

Les diastases jouent dans la physiologie normale et dans la physiologie pathologique un rôle des plus importants. « Diastases nocives luttant contre diastases défensives, comme dit Hallion, semblent représenter le conflit des cellules vivantes contre les microbes dans les maladies infectieuses. Or la cellule de levure est une féconde procréatrice de diastases. Elle sécrète la zymase qui décompose le glycose, la sucrase qui décompose la saccharose ; peut-être les effets de la levure sur le furoncle doivent-ils être rapportés aux diastases de la levure sur l'infection locale.

Est-ce la cellule levure qui passerait dans le sang ou ses produits de sécrétion et surtout ses diastases.

La seconde hyphotèse paraît plus probable, et la diastase curative renforcerait les éléments anatomiques menacés ou bien atténuerait les moyens offensifs du parasite, soit en entravant sa pullulation, soit en s'opposant à la sécrétion des poisons, soit en détruisant ces poisons une fois sécrétés. Ce sont les hypothèses émises par M. Hallion. Il a employé pour les expliquer des toxines microbiennes à l'aide desquelles il réalise des maladies d'évolution

connue et s'est adressé d'abord à l'intoxication diphtérique.

Ses expériences ont porté sur trois levures : la levure de bière basse dite levure Berlin (provenant de l'Institut Pasteur), la levure de distillerie haute dite levure Gentil, la levure de bière industrielle de Moritz.

Il utilise comme milieu de culture le moût de bière houblonné de la brasserie Moritz, et il emploie une solution de glucose additionnée de peptones, milieux stérilisés à 120 degrés à l'autoclave.

Quant à la toxine diphtérique elle lui fut procurée par M. Martin de l'Institut Pasteur, et le même échantillon de bouillon diphtérique a servi, réparti dans des ampoules de verre scellées à la lampe et conservées à l'abri de la lumière.

Par cette méthode Hallion arrive aux conclusions suivantes :

L'addition d'une culture de levure dans du moût de bière à de la toxine diphtérique diminue dans une certaine mesure l'action de cette toxine injectée sous la peau.

Le moût de bière ajouté à la toxine diphtérique empêche celle-ci de produire la mort.

Mais l'influence empêchante exercée sur l'intoxication diphtérique par le milieu de culture, remarque Hallion, n'est pas dû simplement à ce milieu de culture.

Le moût pur et simple paraît atténuer l'effet de la toxine qu'on y mêle, mais cette action ne devient notable qu'après un contact prolongé : or les mélanges ont été injectés, aussitôt faits. On ne peut donc pas douter qu'il ne s'agisse d'une action propre de la levure. Mais est-ce

une action *vitale* ou une action *chimique ;* est-ce la cellule-levure qui s'emparerait elle-même de la toxine pour la digérer et la détruire ; ou bien l'effet constaté est-il le résultat d'une *substance* résultant de la vie de la levure et répandue dans le milieu où elle a vécu.

Pour s'en rendre compte Hallion a fait agir parallèlement sur la toxine diphtérique la culture de levure avec ses cellules, et, d'autre part, le liquide de culture exempt d'éléments figurés.

Il a décanté dans un tube de culture le moût limpide et l'a débarrassé d'éléments cellulaires et il constate que les produits de sécrétion de la levure cultivée dans le moût de bière suffisent à empêcher la toxine diphtérique de produire la mort. La présence immédiate de la levure *vivante* entre peut-être pour une part dans cette action, mais cette condition n'est pas nécessaire.

En outre, le chauffage à 100 degrés n'abolit pas cette propriété, qu'il est dès lors difficile dans l'état actuel de la science de rattacher à une action diastasique.

Est-ce une action directe sur la toxine ? est-ce une modification de l'organisme qui augmenterait sa résistance ; c'est ce que checrche Hallion en injectant tour à tour levures en culture et toxines mélangées en un point, et ensuite levures et toxines séparées et introduites en deux points différents.

Et il conclut : l'effet empêchant exercé sur l'intoxication dipthérique n'est pas dû à une action secondaire, s'exerçant primitivement sur l'organisme intoxiqué et augmentant sa résistance. Toutefois, cette conclusion n'est pas absolue puisque la levure injectée en nature a paru retarder la mort.

Deux espèces de levure assez différentes se sont comportées de même dans les cultures faites sur le *même milieu*, c'est-à-dire le moût de bière. Hallion a étudié comparativement une culture faite dans le moût et une autre dans une solution de glucose additionnée de peptones. Nous savons en effet que suivant son alimentation le même micro-organisme produit au sein du milieu nutritif des modifications différentes. Or, les cultures en milieu glucosé ont été beaucoup moins efficaces que les autres. La différence des milieux de culture exerce donc une influence considérable sur les phénomènes observés et nous allons voir plus loin pourquoi.

Hallion a repris les expériences précédentes et pratiqué l'injection simultanée de levure et de toxines en deux points différents. Et il constate qu'il n'empêche pas ainsi la mort, ce n'est donc pas en exaltant la résistance de l'organisme, mais bien en neutralisant directement le poison que la levure agit.

Quelle est la *substance* active de la levure ? Les diastases qu'elle peut sécréter, a-t-on dit. Mais les diastases n'opèrent pas avec cette rapidité. En outre, la culture de levure chauffée à 100 degrés pendant plus d'une heure ne perd pas son action neutralisante et nous savons quel est le sort des diastases à cette température.

M. Fernbach avait déjà soupçonné les acides et Roux et Yersin avaient noté la diminution de toxicité de la toxine diphtérique sous l'influence des acides.

M. Hallion opère sur des godets renfermant 1 centimètre cube de solution acétique et il laisse tomber dans chaque godet des quantités progressivement croissantes de

bouillon diphtérique filtré (1, 2, 3, 4 gouttes) et il injecte le contenu de chaque godet sous la peau d'autant de cobayes. Sur 14 cobayes, 6 ont succombé seulement. Donc une goutte de toxine diphtérique a été anihilée par 1/10 de milligramme d'acide acétique et c'est à l'acidité du milieu de culture qu'il faut attribuer en partie les effets de la culture de levure sur la toxine diphtérique. On s'explique de même l'action du moût avant tout ensemencement. Ainsi s'expliquerait aussi cet autre fait que la culture de levure dans une solution de glucose exerce une action moins marquée que la culture de la même levure dans le moût.

Se peut-il que la levure ou ses diastases modifient en pareille occurrence l'équilibre entre les éléments acides et les éléments alcalins de l'organisme ; qu'elles opèrent ainsi sur les humeurs certaines modifications analogues à celles qui paraissent liées à certains états dits diathésiques, et que par cette transformation momentanée du terrain elles agissent sur l'injection ?

Il faudrait un contrôle direct.

Il est vraisemblable que la levure exerce son action neutralisante sur d'*autres toxines*. Par sa présence dans les voies digestives elle pourrait diminuer la nocivité des toxines qui s'y développent et qui prennent certainement une part au développement des dermatoses telles que la furonculose.

Il y a donc lieu d'approuver l'application de substances acides sur les fausses membranes diphtériques accessibles.

Des expériences de Nobécourt sur des microbes *in vitro*, il semble que l'effet nuisible provienne de l'*acidification*

progressive du milien. En empêchant cette acidification ou en provoquant l'alcalinité de la levure de boulanger on prolonge la vie de certains germes, et ce qui distingue la levure de l'acide simple, c'est que, en végétant, la levure entretient d'une façon continue l'acidité du milieu, son action est donc bien une action *vitale*.

En somme les levures agissent surtout par les modifications chimiques qu'elles apportent au milieu sur lequel elles végètent.

Pour se développer et agir dans l'intestin, les levures ont besoin d'y trouver une substance fermentescible capable de leur servir d'aliment. De là des inconvénients et des *accidents*. Strauss a bien cité des accidents de diarrhée, vomissements, fièvre, états comateux consécutifs à l'absorption des levures. Beylot rapporte le météorisme et l'asphyxie de ses lapins d'expérience, mais ce sont là des accidents immédiats, et malgré le cas de mycosis intestinal cité par Burkhardt et attribué à la levure de bière, nous ne croyons pas que l'ingestion répétée de levure soit cause de maladie.

CHAPITRE IV

Emploi des Levures en Thérapeutique

Les notions de physiologie du chapitre précédent nous prouvent :

1° Que les levures introduites dans le tube digestif subissent sans trop en souffrir l'influence des sucs digestifs, l'absence d'O, le voisinage des microbes, des toxines, des résidus de digestion ; rien ne peut y empêcher leur végétation ;

2° Que les levures peuvent avoir un effet favorable sur le chimisme gastrique (Haan), sur les microbes et les toxines (Nobécourt, Hallion), sur les substances alimentaires (Beylot) ;

3° Qu'elles ne sont pas la source d'accidents suffisamment importants pour les exclure de la thérapeutique.

Leur emploi a été essayé depuis très longtemps et c'est M. Brocq qui a, dans une communication retentissante, préconisé et vulgarisé les effets bienfaisants qu'on peut en obtenir.

Rappelons les conclusions de ce savant thérapeute, ainsi

que les résultats obtenus par les médecins qui l'ont suivi dans cette voie.

I. — Brocq cite d'abord une auto-observation. « Il s'agit d'une furonculose qui a remplacé des accès d'asthme et qui se déclare tous les quatre à cinq mois. Ce sont des anthrax atteignant le volume d'un œuf de poule, de dinde parfois, avec lymphangite et adénite, fièvre, état général mauvais.

Depuis le jour où le malade fait usage de la levure aucun anthrax n'a évolué complètement. Il assiste à l'évolution de ses furoncles qui continuent à augmenter de volume, les premiers jours qui suivent l'absorption de levure, puis deviennent indolents, puis diminuent graduellement de volume pour aboutir à un noyau dur, indolent, n'entraînant aucune gêne fonctionnelle, mais susceptible de redevenir douloureux si l'usage de la levure est trop tôt suspendu. »

Donc chez ce malade la levure seule suffit à empêcher toute suppuration et à enrayer l'évolution du furoncle et de l'anthrax. Brocq résume en ces termes les effets observés :

1° Le troisième jour de l'administration de la levure les douleurs diminuent pour disparaître tout à fait le quatrième jour ;

2° Le quatrième et le cinquième jours les phénomènes inflammatoires périphériques, les lymphangites, l'œdème disparaissent ;

3° La suppuration diminuait notablement au cinquième jour et l'anthrax tournait court dans son évolution.

II. — Brocq publie ensuite l'observation d'un malade de cinquante-huit ans atteint depuis l'âge de vingt ans

d'une furonculose des plus rebelles. Il fait usage de la levure et après quinze jours il n'a plus un seul furoncle pour la première fois depuis trente-cinq ans. Le malade est depuis indemne de furoncles et même d'acné.

III. — Suit l'observation d'une femme obèse de quarante-cinq ans atteinte depuis six mois d'une furonculose très intense.

« Un homme de cinquante-cinq ans est sujet tous les ans à un anthrax de la figure et du cou. Il n'a ni sucre, ni albumine, les anthrax sont très douloureux, gros comme un œuf de pigeon ou de poule ; ils suppurent abondamment et s'accompagnent d'œdème périphérique étendu ; il a la gravelle. Il prend de la levure. En quarante-huit heures les douleurs disparaissent, l'œdème périphérique diminue ; le sixième jour l'anthrax s'affaisse, au huitième jour la suppuration cesse ; il reste un petit noyau induré. »

En 1898 dans le *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, Brocq est revenu sur la question, il affirme que la levure agit dans toutes les dermatoses suppurées : impétigo, acnés et furoncles ; il insiste sur la nécessité d'avoir la levure fraîche. Il cite des cas d'acnés suppurés et de folliculites de la barbe où elle a bien réussi ; il dit qu'en somme elle paraît réussir dans toutes les suppurations de la peau.

« Une jeune fille de dix-huit ans est soignée pour des séborréides psoriasiformes des aisselles. Depuis plusieurs mois elle a des abcès tubéreux de l'aisselle qui récidivent. Brocq lui prescrit la levure de bière. Après dix jours les abcès ouverts étaient fermés et trois noyaux nouveaux

enflammés n'avaient pas évolué. Depuis pas de récidives. »

Pour résumer les observations cliniques de Brocq, nous dirons que si l'anthrax est petit et en pleine évolution, il devient insensible au troisième jour, l'œdème périphérique diminue, du quatrième au cinquième jour, le furoncle ou l'anthrax s'arrête, rétrocède. La suppuration cède le huitième jour.

Si la furonculose est rebelle et à foyers multiples l'action de la levure se fait sentir du troisième au dixième jour. S'il survient d'autres furoncles pendant que le malade prend la levure, ils n'évoluent pas.

Brocq emploie la levure de bière fraîche que fournissent les brasseurs de Paris. Au repos elle se divise en trois couches : l'inférieure molle, épaisse, brune ; la moyenne liquide, marron foncé, la supérieure crémeuse, café au lait. Il mélange les trois couches et en donne trois cuillerées à café par jour, délayée dans un verre d'eau ordinaire ou d'eau minérale alcaline.

On peut remplacer cette levure du brasseur par la levure du pâtissier, ou celle du boulanger, substance solide, de la consistance du fromage de Roquefort et on en prend comme une noisette délayée dans un peu d'eau à chaque repas. De Backer la mélange parties égales au miel blanc et estime qu'elle est ainsi plus active et mieux supportée.

Les médecins du Nord et M. Debouzy donnent la levure à raison de trois cuillerées à soupe par jour délayée dans de la bière.

Les levures, au dire de Brocq, ne sont pas comparables entre elles au point de vue de leur efficacité. Quant aux

inconvénients de la levure précisés par Debouzy, ils se réduisent à des pesanteurs d'estomac, des aigreurs, des renvois acides, de la diarrhée.

En somme la levure :

1° Empêche le développement, la suppuration, les complications (œdèmes, lymphangites, abcès) d'un furoncle ou anthrax apparu ; le réduit à un petit noyau induré ; en abrège la durée ;

2° Prévient la production de furoncles nouveaux.

Elle a donné aussi entre les mains de Brocq de bons résultats dans les hydro-adénites de l'aisselle, les dermatoses suppuratives, les acnés volumineuses phlegmoneuses, les acnés rebelles, folliculites staphylococciques, sycosis.

« C'est le moyen thérapeutique de beaucoup le plus efficace, dit Brocq, contre la furonculose et l'anthrax et il agit seul, sans le secours de pansements rigoureux et compliqués.

M. Martin dans la Société de thérapeutique de 1899, cite une épidémie de furonculose, panaris, phlegmons, limités à une chambrée, un bataillon, un régiment, et où la levure fraîche a été employée avec succès.

Gobert (1895) dans le *Journal des Sciences médicales de Lille*, cite quatre cas de furonculose traités par la levure de bière. Nous les résumons ici.

I. — Un jeune garçon de dix-sept ans, Paul L..., tourneur, souffre de furoncles situés de chaque côté du rachis, et sur les régions fessière et lombaire. Il consulte M. Guermomprez de Lille qui constate trente-huit furoncles. On lui fait prendre de

la levure de bière. L'évolution des furoncles s'arrête, quelques-uns se cicatrisent. L'état général est meilleur et après quinze jours le sujet est guéri.

II. — Un jeune homme de vingt-trois ans, Ferdinand H..., frappeur, présente des furoncles sur la face antéro-postérieure et interne de l'avant-bras gauche, et un véritable anthrax très douloureux sur la face postérieure de l'avant-bras droit, puis deux autres sur la face antérieure de la jambe droite, et autour de ces furoncles des vésico-pustules à sécrétion purulente. M. Guermomprez consulté lui conseille la levure de bière qui arrête l'évolution des furoncles qui se cicatrisent.

III. — Un ajusteur de trente-deux ans, Charles V..., présente de la furonculose du bras qui l'oblige à cesser tout travail. Du 6 au 30 avril il se soumet au régime de la levure de bière qui arrête toute suppuration.

IV. — Le 15 mars, Gustave L..., quarante-sept ans, pourvoyeur, présente quatre furoncles sous l'aisselle gauche, trois sous l'aisselle droite ; un à la nuque et un sur la face antérieure de la cuisse. Ces suppurations sont très douloureuses. En six jours la levure de bière a cicatrisé les furoncles de la nuque et de la cuisse ; ceux des aisselles sont guéris le 26 mars.

Voilà donc des exemples frappants de l'efficacité de la levure.

Dans la Société de Thérapeutique de 1899, Bolognesi ajoute aux observations de Brocq ses conclusions personnelles au sujet de l'emploi de la levure sèche, en tablettes, que lui a procuré M. Adrian. Il l'a employée aux doses prescrites par Brocq. Il constate qu'elle est laxative, et

n'entraîne pas de troubles d'estomac même chez les dyspeptiques.

Bolognesi a ainsi traité dix cas de furonculose, chez qui il obtient les mêmes effets que M. Brocq. Il a vu disparaître chez quatre sujets les acnés juvéniles du visage. Il a traité aussi les poussées eczémateuses, quatre eczémas palmaires et six eczémas disséminés, face, thorax, organes génitaux, jambes. Les eczémas palmaires ont résisté, mais les six autres cas ont été très améliorés. Un psoriasis traité n'a subi aucune modification ; un urticaire à répétition a disparu ; un cas d'hyperhydrose plantaire avec irritation de la plante du pied a disparu.

Bolognesi a obtenu le même succès sur un eczéma de la face interne de la cuisse, avec poussées d'herpès préputial, après un mois de traitement. Il a été moins heureux chez un malade atteint d'urétrite blennorragique qui est restée stationnaire et chez deux autres blennorragiques dont l'état s'est aggravé.

Un autre malade âgé de cinquante ans, névropathe, était atteint depuis un an d'un lichen simplex accompagné de démangeaisons très vives troublant son sommeil, et n'avait pu se guérir à Saint-Louis. Bolognesi essaie sur lui le traitement de Du Castel (acide lactique à l'intérieur). Aucun résultat. Il lui fait prendre la levure sèche. Le lichen s'est affaissé, les démangeaisons ont diminué et les furoncles ont disparu.

De ces observations nous pouvons conclure avec Bolognesi que la levure de bière sèche est inoffensive pour l'estomac, qu'elle est facile à prendre, que si parfois elle entraîne de la diarrhée, le plus souvent elle est bien

tolérée et longtemps supportée ; qu'elle a les mêmes propriétés que la levure fraîche, mais qu'elle n'a pas ses inconvénients (pour le transport, pour se la procurer, pour la tolérance stomacale).

Bolognesi remarque qu'elle agit comme les antiseptiques intestinaux (benzonaphtol, soufre, alcalins) et qu'elle doit agir principalement dans les dermatoses d'origine gastrique. Mais combien son action semble plus rapide, plus efficace, surtout dans la furonculose.

Dans la *Semaine médicale* de 1900, M. A Terson rapporte des cas d'orgelet, récidivant, traités par la levure de bière ; dès qu'apparaissait en un point fixé de la paupière la sensation douloureuse annonçant l'orgelet imminent il administrait 4 gr. 50 à 9 grammes par jour de levure sèche en cachets et obtenait la résolution complète de la tuméfaction ; et il remarque que si l'orgelet n'avorte pas toujours, il y a toujours sédation des phénomènes douloureux.

M. Marie a traité la pneumonie par la levure de bière qu'il administre aux mêmes doses que pour la furonculose. Huit malades atteints de pneumonie ou de bronchopneumonie, dont plusieurs très graves que Marie a traités par ce moyen, ont tous guéri.

Nous n'avons pas répété les essais de Marie, mais nous croyons plus efficaces les effets de la levure pour la désinfection gastro-intestinale, effets mis en lumière par Faisans en 1900, dans la *Semaine médicale*. Ce praticien a pu abréger également par le même procédé la durée de la grippe et modifier très avantageusement la marche de la fièvre typhoïde. La levure est donc un excellent agent de

désinfection gastro-intestinale appelé à rendre des services dans certaines maladies infectieuses.

Nous citerons enfin l'influence favorable exercée par la levure de bière sur les sujets habituellement constipés. Ce sont les essais de Roos qui l'ont surtout mise en évidence. La levure agit comme laxatif non pas à la faveur d'un processus de fermentation au niveau du tube digestif, mais par la composition chimique qui la rend susceptible de stimuler le péristaltisme intestinal. L'action chez les constipés se manifeste parfois dès le deuxième jour. Parfois les malades se plaignent de ballonnement, flatulence, coliques, toutes choses que l'on évitera si l'on emploie la levure stérilisée à l'étuve :

Cassaet et Beylot conseillent l'emploi de la levure dans le diabète sucré, pour combattre la glycosurie et la dénutrition, qu'il y ait ralentissement de la nutrition (Bouchard) ou désassimilation et oxydation exagérées (Robin). La suralimentation est mauvaise et le régime de Bouchardat mal toléré. La levure détruit le sucre et régularise les fonctions digestives.

Pour l'administration il faut distinguer avec Jaccoud trois types de diabétiques :

1° Ceux qui ont une glycosurie amylacée ; le régime azoté exclusif suffira à assurer une guérison artificielle ;

2° Ceux dont la glycosurie ne diminue pas ou diminue peu par ce régime ;

3° Ceux chez qui la diète absolue n'empêche pas la glycosurie. Ces deux derniers types ont une glycosurie azotée dont les matériaux sont fournis soit par les aliments azotés, soit par leurs propres tissus.

Chez le premier type la levure diminue notablement la glycosurie.

Chez le deuxième elle ne pourra que l'atténuer.

Chez le troisième elle ne détruira pas le sucre, mais elle permettra au malade l'usage des hydrocarbonés, sans que son état s'aggrave et éloignera de la sorte l'apparition du coma.

Enfin la levure pourra agir à toutes les périodes comme eupeptique.

On donnera 2 à 3 cuillerées à potage, par jour, délayées dans de la bière (30 gr.). On suspendra quelques jours chaque mois (la levure conservant sa vitalité dans le tube digestif). Non seulement elle diminuera le sucre, mais elle permettra un régime mixte, l'état général se remontera, les douleurs s'atténueront.

Empêcher le sucre de se former, favoriser sa destruction ou son élimination quand il est en excès, ce sont là les deux termes du problème, disait Brouardel. La levure de bière semble répondre à l'un de ces desiderata, puisqu'elle détruit le sucre.

CHAPITRE V

Mécanisme de l'Action thérapeutique des Levures

Quel est le *mécanisme* de l'action thérapeutique de la levure ?

Ou bien, comme le dit Hallion, l'action thérapeutique doit être rapportée aux *diastases* et autres *composés* sécrétés par la cellule levure, qui iraient porter une action bienfaisante au niveau de la peau, ou atténueraient la virulence du microbe en favorisant la résistance des éléments anatomiques.

Ou bien la levure introduite dans le tube digestif y corrigerait les fermentations vicieuses. La furonculose et l'acné comme du reste bon nombre d'états pathologiques sont des états suscités, entretenus ou aggravés par des fermentations intestinales exagérées ou perverties, soit qu'il y ait passage au niveau de la muqueuse digestive de microbes nocifs entraînant une infection générale, soit que les toxines microbiennes engendrées et résorbées emprison-

nent l'organisme et favorisent les éruptions et infections à la surface de la peau.

Nous avons vu d'ailleurs l'effet des levures sur les microbes, et étudié leurs effets sur la toxine, en particulier sur la toxine diphtérique. Elles agissent de même sur certains produits microbiens toxiques, engendrés dans les voies digestives.

Pour cela il faut que la levure puisse vivre dans l'intestin, nous avons vu que la chose était possible, que la levure vit et fermente dans l'intestin, et Hallion l'a prouvé en enfermant des levures dans des anses intestinales isolées chez des chiens curarisés.

Dans l'intestin son rôle sera donc antiseptique et antitoxique et si ce rôle paraît douteux dans certains cas de furonculose ou autres, c'est que les fermentations digestives anormales n'ont, en ces cas particuliers et rares, qu'une part restreinte, sinon nulle (Hallion).

De même par le seul raisonnement MM. Thiercelin et Chevrier ont employé la levure contre la diarrhée.

Ainsi s'explique aussi l'action du saccharomyces képhir.

CHAPITRE VI

Levures à employer

L'industrie nous livre la levure de bière sous deux formes : la *levure des brasseurs*, produit de fermentation du moût ; la *levure des pâtissiers*, levure allemande, préparée en exprimant la première dans des sacs en toile ; après la séparation des parties liquides il reste une masse gris blanchâtre, assez solide pour être mise en petits pains.

Nous avons déjà différencié la levure *haute* qui monte soulevée par CO^2 produit à la surface du liquide fermentescible où elle a été ensemencée, et la levure *basse* qui reste au fond ; la première agissant entre 16 et 20 degrés, et achevant une fermentation en deux ou trois jours, la deuxième agissant plus lentement et pas au-dessus de 8 degrés.

Après qu'elle fut préconisée par Brocq, la levure de bière fut mieux connue dans ses effets ; elle ne donnait pas toujours des résultats identiques ; dans certains cas elle était mal absorbée, le tube digestif ne pouvant

la supporter. D'autres fois elle ne donnait aucun résultat thérapeutique sérieux, d'autres fois ses effets n'étaient ni aussi rapides, ni aussi énergiques qu'on l'aurait espéré. Et cependant en d'autres cas on voyait en clinique des résultats tellement surprenants qu'il n'était pas permis de douter de son efficacité. Il ne fallait donc pas, comme le fait judicieusement remarquer M. Couturieux, incriminer la levure de bière en elle-même, mais la levure que l'on employait.

Pour être efficace, avait dit M. Brocq, il faut que la levure soit fraîche. C'est une première condition; mais il faut encore, dit M. Couturieux, que la levure soit de bonne qualité.

Or, on trouve dans les brasseries nombre de sarcharomyces cerevisiæ répondant à des types différents, mélangés en quantité variable, avec ou sans impuretés, et donnant diverses variétés de bières. Ces types sont eux-mêmes très variables suivant la température, suivant l'aération, suivant leur végétation lente ou rapide et la levure prise dans telle brasserie ne sera pas semblable à celle qui a été prise dans telle autre. Dans une même brasserie la levure d'une cuve ne sera pas la même que celle d'une autre cuve.

Dans une même cuve la levure variera suivant le stade de la fermentation auquel on l'aura recueillie. D'où de sensibles différences dans les résultats thérapeutiques.

Il fallait donc rechercher une levure active et uniformément active ; puis, l'ayant reconnue, la *déterminer* pour en conserver le type dans les cultures. Il fallait enfin cher-

cher un procédé de conservation de cette levure avec toutes les qualités de la levure fraîche.

M. Couturieux a recherché cette levure-type, aidé par M. Aragon. Il a éliminé tout d'abord la levure de boulanger, puis a essayé des levures de diverses brasseries, levures fraîches en pâte administrées par la voie stomacale délayées dans la bière ou l'eau ; il en donne 25 et 40 grammes par jour avant déjeuner et dîner, mais il constate que ces levures ne jouissent pas de propriétés thérapeutiques égales, qu'elles entraînent souvent des troubles gastro-intestinaux.

L'une d'elles toutefois s'est montrée plus particulièrement active et lui a paru morphologiquement plus stable. Il la fit cultiver.

Cette culture *industrielle* faite avec toute les précautions mises en usage, dans les fabriques de levures sélectionnées, pour maintenir le type de la levure dans sa pureté, et à l'abri des inoculations secondaires, lui a donné les meilleurs résultats. Cette levure-type est une levure basse.

Dès lors, en possession de cette levure chimiquement et morphologiquement reconnue stable, M. Couturieux s'est proposé de transformer par des moyens *mécaniques* n'altérant en rien sa composition, la levure en pâte, en un produit stable de conservation facile. Et il a obtenu ainsi un produit sec inaltérable dont l'efficacité lui a paru égale à celle de la levure-type sous un poids cinq fois moindre, c'est-à-dire à raison de 5 à 10 grammes au maximum par jour de ce produit, qu'il appelle la *lévurine brute*.

M. Couturieux a poursuivi plus loin ses recherches et il a pu extraire de la lévurine sèche un autre produit sec ne

contenant que le suc de la levure desséchée.Ce produit se conserve bien et correspond à 30 fois son poids de levure fraîche en pâte. Il le désigne sous le nom de *lévurine extractive.*

Toutes les levures ne donneraient pas une quantité égale de lévurine extractive. La levure de boulanger entre autres n'en fournit que fort peu et c'est là peut-être l'explication de sa faible valeur thérapeutique signalée par Brocq.

C'est la levure basse, d'autre part, la levure-type, qui a donné le plus de lévurine extractive et elle en a donné d'autant plus qu'elle était plus fraîche.

Il paraît donc vraisemblable à M. Couturieux que c'est dans cette lévurine extractive que se trouve le principe actif de la levure.

D'ailleurs les travaux de Büchner, de Rapp n'ont-ils pas établi que la fermentation alcoolique pouvait se faire sans levure vivante ; la seule action d'une zymase contenue dans la levure suffisant à la produire.

M. Couturieux tire de ses recherches si intéressantes les conclusions suivantes :

1° Il est possible de se procurer industriellement des levures pures et stables jouissant d'une activité thérapeutique constante ;

2° Ces levures peuvent par certaines manifestations ne nuisant en rien à leur activité, être desséchées et conservées sans altération (lévurine brute) ;

3° Leur principe actif peut être extrait (lévurine extractive).

CONCLUSIONS

I. — La cellule levure bien déterminée au point de vue anatomique et physiologique, expérimentalement étudiée, a le sort suivant à son passage dans l'organisme :

1° Elle subit l'influence des sucs digestifs :

α) La salive n'a aucune action sur elle ;

β) Le suc gastrique a peu d'effet ; il n'empêche pas la fermentation de se produire ;

γ) Le suc intestinal n'a pas d'effet nuisible, ni la bile, ni le suc pancréatique ;

2° Elle est exposée aux microbes, mais leur résiste très bien ;

3° Elle n'éprouve aucun effet nocif du fait de la composition chimique du milieu et de l'absence d'O.

II. — La cellule levure capable de végéter dans l'organisme peut y jouer un rôle. Elle agit :

1° Sur les sucs digestifs et le chimisme stomacal. La motilité gastrique est légèrement diminuée. La levure haute donne une acidité maxima. La levure artificielle du commerce donne le meilleur travail digestif (Utilisation des chlorures). Elle n'agit pas sur les sécrétions pancréatique et biliaire.

2° Sur les substances alimentaires :

α) Dans un milieu d'acidité (HCl) égale à celle du contenu stomacal, l'action fermentescible de la levure est favorisée ;

β) Dans un milieu d'alcalinité (BiNa) égale à celle du contenu intestinal, l'action fermentescible de la levure reste la même ;

γ) La fermentation se fait en présence du suc gastrique rationnel ;

δ) La levure détruit le sucre, diminue ou fait disparaître la glycosurie ;

3° Sur les microbes et leurs toxines ;

α) Sur les microbes ; certaines levures agissent défavorablement sur quelques microbes ; mais souvent l'action est nulle. Certaines levures exagèrent la vitalité de certains microbes ;

β) Sur les toxines ; la levure agit sur la toxine diphtérique dont elle atténue les effets probablement par ses produits de sécrétion, ses diastases, et surtout par l'acidification progressive du milieu.

III. — La cellule-levure a un rôle *thérapeutique*. Elle enraie l'évolution du furoncle et de l'anthrax, prévient la production de furoncles nouveaux.

Elle arrête également l'évolution des acnés, acnés suppurés et folliculites, des sycosis, des séborréides psoriasiformes des aisselles, des dermatoses suppuratives, des panaris, phlegmons, eczémas plantaires et palmaires, de l'hyperhydrose plantaire, des poussées d'herpès préputial, du lichen simplex, des orgelets récidivants.

Marie attribue à la levure de bons résultats dans la pneumonie et la bronchopneumonie, Faisans dans la grippe,

la levure agissant comme agent de désinfection gastro-intestinale.

Enfin elle aurait donné de bons résultats chez les constipés, les dyspeptiques hypochlorhydriques avec asthénie gastrique.

Cassaet et Beylot lui font jouer un rôle tout particulier dans le diabète où ils notent la diminution de la glycosurie, l'amélioration de l'état général, la disparition des douleurs et de l'asthénie.

IV. — La levure agirait soit par ses diastases, soit par des propriétés spéciales lui permettant de corriger les fermentations vicieuses ; elle agit aussi par ses propriétés antiseptiques et anti-toxiques dans l'intestin.

V. — On emploiera la levure de bière comme l'a préconisée Brocq, ou des levures pures et stables desséchées et conservées (lévurine brute), jouissant d'une activité thérapeutique constante, ou enfin à des doses plus faibles, le principe actif extrait de la levure (lévurines extractives).

Vu : le Président de la thèse,
HUTINEL

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

Imp. spéciale de la Librairie Rousset, 12, rue Monsieur-le-Prince